

狼疮性肾炎发病机制研究进展

米 雪¹, 杨小娟², 赵 亚³, 何丽洁^{4*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院肾脏内科, 陕西 延安

³空军军医大学基础医学院微生物与病原生物学教研室, 陕西 西安

⁴空军军医大学西京医院肾脏内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月26日; 录用日期: 2023年9月19日; 发布日期: 2023年9月26日

摘 要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身性自身免疫性疾病, 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是SLE最严重的脏器损害之一, 也是SLE患者疾病进展或死亡的重要原因。大多数患者在诊断为SLE后会在5年内出现LN, 而诊断为LN的患者中又有5%~20%会在10年内发展为终末期肾病(end stage kidney disease, ESKD)。因此, LN的早期诊断和干预对改善患者预后, 提高患者生活质量至关重要。LN的发病机制给LN的早期诊治提供了重要的基础和前提。LN是典型的免疫复合物性肾炎。多种致病因素导致机体免疫耐受性被破坏, 产生针对自身抗原的抗体, 引起免疫复合物形成并在肾脏沉积, 激活肾内免疫, 造成肾脏损害。本文从遗传、环境、免疫等方面回顾并更新了LN的主要发病机制, 以期为该疾病的防治提供新的策略。

关键词

系统性红斑狼疮, 狼疮性肾炎, 发病机制, 肾脏损害

Advancements in the Pathogenesis of Lupus Nephritis

Xue Mi¹, Xiaojuan Yang², Ya Zhao³, Lijie He^{4*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

³Department of Microbiology and Pathogenic Biology, Basic Medical College, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

⁴Department of Nephrology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 26th, 2023; accepted: Sep. 19th, 2023; published: Sep. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 米雪, 杨小娟, 赵亚, 何丽洁. 狼疮性肾炎发病机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15233-15240.
DOI: 10.12677/acm.2023.13102131

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by the development of lupus nephritis (LN), which represents a severe form of organ damage and a significant contributor to disease progression and mortality in SLE patients. The majority of individuals diagnosed with SLE will develop LN within five years, while 5%~20% of those with LN will progress to end-stage kidney disease (ESKD) within ten years. Therefore, early diagnosis and intervention for LN are crucial in improving patient prognosis and quality of life. Understanding the pathogenesis of LN serves as the foundation for its timely diagnosis and treatment. As immune complex nephritis, various pathogenic factors disrupt immune tolerance, leading to autoantibody production against self-antigens, formation and deposition of immune complexes in the kidneys, as well as activation of intrarenal immunity resulting in renal damage. This review aims to provide updated insights into the hereditary, environmental, and immunological aspects underlying LN pathogenesis, offering novel strategies for its prevention and management.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis, Pathogenesis, Renal Damage

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性系统性自身免疫性疾病, 全身多器官组织受累, 包括心、脑、肺、皮肤、关节、肾脏等。其中肾脏损害最常见。由于各种致病因素的存在, 使得机体免疫微环境异常, 免疫耐受性被破坏, 随后产生致病性自身抗体, 与相应抗原结合, 在原位或者循环中形成免疫复合物沉积于肾脏, 激活肾内炎症, 引起肾小球损伤, 导致狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)的发生[1]。LN 除了最典型的肾小球损害外, 肾小管间质及肾血管等部位也受到波及[2]。LN 可以按照免疫复合物的沉积部位和范围分为六型。近年来, LN 的一些特殊类型, 包括狼疮足细胞病, 狼疮血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA), 也得到越来越多的关注。临床上, 很多 SLE 患者可能以 LN 为初始或者唯一的表现。近几十年来, 随着医疗技术的进步以及人们重视程度的提高, SLE 的死亡率有所下降, 但与 LN 相关的发病率和死亡率仍然很高[3]。因此, LN 的早期防治至关重要。LN 的发病机制与 SLE 类似, 目前尚未完全明确, 普遍认为与遗传、环境、免疫等有关。最近一些新的研究更新和巩固了我们对 LN 发病机制的认识, 为我们攻克该疾病提供了更多的可能性。本文将对最近的一些相关研究进行综述, 重新审视 LN 发病机制, 以期对 LN 的防治提供新思路。

2. 遗传因素参与 LN 发病机制

迄今为止, 经全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)确认有 100 多个与 SLE 和 LN 相关的易感位点[4]。已有的研究表明与 SLE 高风险相关的基因主要包括, 核酸物质清除异常、T、B 淋巴细胞信号传导异常、干扰素信号通路异常等。最近的一些研究发现载脂蛋白 L1 (apolipoprotein L1, APOL1)、鸟苷酸结合蛋白 1 (Guanylate Binding Protein 1, GBP1)和 CD36 等基因也可能参与 SLE 和 LN 的

发病机制。

研究表明, APOL1 属于自噬相关基因, 可参与 SLE 的发病, 与 SLE 的严重肾损伤关系密切[5]。最近, Vajgel 等[6]对 222 例健康对照者和 201 例非白种巴西 LN 患者的 APOL1 肾脏风险等位基因(renal risk alleles, RRA)进行基因分型, 结果显示 LN 患者的 APOL1 RRA 与晚期慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)的风险增加相关, 提示 APOL1 基因可能与 LN 的预后不良有关。

GBP1 是 LIU [7]等在分析鉴定未成年 SLE 患者与健康对照之间的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)时发现的新枢纽基因, 可参与先天性 SLE 发病。GBP1 作为关键的干扰素刺激基因(Interferon-stimulated genes, ISGs), 可以在 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的刺激下过度表达, 参与 SLE 的早期发作。

另外, YANG 等[8]利用加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)筛选出了 CD36 作为 LN 发病机制的枢纽候选基因, 并进一步证明了 CD36 的表达水平与 LN 患者的 WHO 分型有关。另一项研究表明, CD36 可在 LN 患者和肾脏功能不全的 MRL/lpr 小鼠的足细胞中上调, 参与 LN 足细胞损伤[9]。

3. 环境因素参与 LN 发病机制

在临床上, 即使是同卵双胞胎, 其表现可能也不一致[10], 这表明单独的遗传因素不能解释 SLE 和 LN 的发生。环境因素也在其中占据重要地位。诱发或加重 SLE 和 LN 的环境因素有很多, 包括紫外线、性激素、药物、感染等。

紫外线是最广为人知的诱发因素。紫外线照射会引发角质形成细胞的凋亡和坏死, 使抗原暴露增多, 驱动自身免疫反应。在小鼠模型中, 有研究表明, 狼疮易感型小鼠(NZM2328)在暴露于紫外线 2 周后显示出 I 型 IFN 表达显著增加, T 细胞数量和活化也增加[11], 机体免疫反应明显增强。另外, Skopelja-Gardner 等[12]发现皮肤暴露于紫外线后除了刺激中性粒细胞迁移到皮肤, 引起皮肤损伤外, 还会驱使中性粒细胞以 IL-17A 依赖的方式迁移至肾脏, 造成肾脏损害。

SLE 的患病人群中, 女性最多见, 尤其是育龄期女性, 约占 90%。流行病学已经给雌激素与狼疮疾病之间的相关性提供了强有力的证据。且在先前的研究中, 雌激素、睾酮或其他性激素在 SLE 和 LN 中的免疫调节作用也已经明确[13]。最近, Hill 等[14]提出, 在接受变性手术的跨性别女性中, 接受雌激素治疗后可能导致 SLE 发病。另外, 最近的一些小鼠实验也再次证明了性激素与 SLE 和 LN 的紧密关联。比如, Edwards 等[15]的研究发现, 与对照组相比, 暴露于低剂量 17 α -乙炔雌二醇(17 α -ethinyl estradiol, EE)的小鼠呈现出蛋白尿增加, 肾小球免疫复合物沉积加剧等肾脏损伤表现。

另外, 某些药物的长期服用也可能会导致患者的狼疮样病变。Arnaud 及其同事使用 WHO 全球个案安全报告(individual case safety reports, ICSRs)数据库 VigiBase 来识别与药物诱导性狼疮(drug-induced lupus, DIL)相关的主要药物[16]。结果显示, 共有 118 种疑似药物, 其中 42 种以前未曾报道过。报道最多的药物包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、普鲁卡因胺和胍苯哒嗪。

感染也可参与 SLE 的发病机制, 入侵微生物的 RNA 或 DNA 可以被多个核酸传感器识别, 诱导 I 型 IFN 产生, 从而导致 SLE 发展或复发。比较常见的病毒感染, 包括 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、细小病毒 B19 (Parvovirus B19, PVB19)等[17]。最近, Singh 等[18]通过动物实验证明, EB 病毒核抗原 1 (Epstein Barr virus nuclear antigen 1, EBNA-1)可以引发与 dsDNA 发生交叉反应的抗体产生, 这些抗体可以沉积在肾脏中, 并引起肾脏损伤。在另一项研究中, Mok 等[19]报告了两名没有已知自身免疫性疾病的患者, 在轻度 SARS-CoV-2 感染后不久患上了狼疮性肾炎。这些数据可在一定程度上说明感染与 LN 的关系, 但仍需要更多的数据来证实。

4. 免疫因素参与 LN 发病机制

4.1. Toll 样受体(Toll-Like Receptors, TLRs)和干扰素(Interferon, IFN)

TLRs 的异常激活可能导致过度的炎症反应,在自身免疫性疾病中可能起到关键作用。TLR7 和 TLR9 作为细胞内受体,与 SLE 的关系最密切,在浆细胞样树突状细胞(Plasmacytoid dendritic cell, pDC)和 B 淋巴细胞上高度表达[20]。各种原因导致机体产生的免疫复合物可以通过内吞作用进入 pDC,激活体内 TLR7 和 TLR9,诱导 pDC 产生大量 IFN- α ,参与全身免疫反应的调节。肾脏内的巨噬细胞和树突状细胞中的 TLRs 也可被免疫复合物激活,通过产生大量细胞因子和 I 型 IFN 直接参与肾内炎症。Wolf 等[21]发现 TLR7 可以加速小鼠肾脏免疫浸润和免疫复合物沉积,包括易患狼疮小鼠(NZM2328)和缺乏功能性 I 型 IFN 受体小鼠(INZM),这表明当 TLR7 的刺激足够强大时,可以在不依赖 I 型 IFN 的情况下促进 LN 的发展,这不同于 TLRs 通过刺激细胞产生 IFN 发挥作用的传统路径,说明了 TLRs 可能在 LN 中具有独立作用。除了细胞内受体,最近的一些研究表明质膜受体可能也参与 SLE 和 LN 的发病。有研究表明,TLR2 通过与其配体高迁移率族蛋白 b1 (High-mobility group box 1, HMGB1)结合激活 MyD88/NF- κ B 通路来调节 LN 中的肾小球系膜基质沉积,而敲除 TLR2/HMGB1 可以有效改善 LN 肾脏病理表现[22]。另外,Yavuz 等人[23]报告了一例携带罕见 TLR1 变异的 LN 患者,认为在足细胞表面组成型表达的 TLR1 可能通过损伤足细胞导致 LN 的发生或进展。

I 型 IFNs,主要是 IFN- α ,通过与异二聚体 I 型 IFN 受体(heterodimeric type I IFN receptor, IFNAR)结合,激活 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路,调节 I 型 IFN 刺激基因(IFN-stimulated genes, ISGs)的转录,进而参与多种免疫细胞的调节活动。比如, I 型 IFN 可以有效增强树突状细胞的抗原提呈能力,以及自然杀伤细胞和巨噬细胞对入侵微生物的效应能力。另外, I 型 IFN 还可以促进 T、B 淋巴细胞的增殖和分化,增强适应性免疫反应,促使更多自身抗体产生,对肾脏组织造成损害。IFN- α 在 SLE 和 LN 中的作用已得到广泛的认可。但其他类型的 IFN 与 SLE 和 LN 的关系尚不明确。Alduraibi 等人[24]研究了 B 细胞中的 IFN- β 与 SLE 和 LN 的关系。结果表明, SLE 患者 B 细胞中的 IFN- β 明显升高,且与严重的 LN 病史以及肾小球基底膜免疫复合物的沉积等显著相关。另外,有研究表明, III 型 IFN (IFN- λ)可能也参与 SLE 和 LN 的发病。Aschman 等[25]发现,在 Pristane 诱导的小鼠模型中,IFN- λ 受体 1 (IFN- λ receptor 1, IFNLR1)缺陷的小鼠在 SLE 发展的早期阶段比野生型小鼠表现出更高的存活率和更低的抗 dsDNA 抗体滴度。另一项研究中,Goel 等[26]通过 TLR7 诱导的狼疮模型证明 IFNLR1 缺陷可显著降低肾脏中的免疫细胞激活和相关器官损伤,并利用单细胞 RNA 测序进一步证实 IFN- λ 可以激活系膜细胞,通过产生 CXCL9 等趋化因子,诱导免疫细胞募集并促进组织炎症。

4.2. 补体系统

在大多数 SLE 和 LN 患者中,均有血清补体降低,而肾脏补体沉积的表现。补体系统在 SLE 和 LN 的发病机制中起双重作用。补体成分的缺乏会导致 SLE 的发病增加,而补体成分的过度激活又会加重 LN 的肾脏损害。先前的研究表明,编码 C1q 和 C4 基因的缺失可能导致 SLE 和 LN 的发生[27]。C1q 和 C4 是经典补体途径的组成成分,在清除免疫复合物,避免自身免疫性疾病的发生方面起重要作用。免疫复合物清除障碍会导致沉积于肾脏的免疫复合物增多,激活补体系统后,造成 LN 肾脏损害。经典补体途径由 C1 复合物激活,其组成成分 C1q 与其他几种补体或免疫球蛋白一起沉积于肾脏后,可造成肾脏“满堂亮”现象,是 LN 独有的特征。Radanova 等[28]评估了针对 C1 复合物几种成分以及 C1 抑制剂(C1 Inhibitor, C1-Inh)产生的抗体——抗 C1q,抗 Cr,抗 Cs 和抗 C1-Inh 与 LN 患者疾病活动性以及严重程度之间的关系。结果表明,高水平的抗 C1q 抗体与肾脏组织学病变以及组织学活动指数显著相关。但其他几种抗

体却没有这种相关性。这与之之前抗 C1q 抗体会干扰游离 C1q 分子清除凋亡细胞的能力, 因此与 LN 紧密相关的结论一致, 再次确认了 C1q 在 LN 发病中的重要地位。另外, 一种新近引入的病理学疾病——C3 肾病也受到广泛的关注, 该病的荧光表现为 C3 沉积阳性, 而 C1q、C4 以及免疫球蛋白沉积阴性或弱阳性。最近, Rossi 等人[29]的研究结果显示, 持续性孤立性 C3 低补体血症(persistent isolated C3 hypocomplementemia, PI-LowC3)与增殖性 LN 中死亡或终末期肾病(end stage kidney disease, ESKD)风险增加相关, 并认为针对 PI-LowC3 的阻断可以为这些高危 LN 患者提供一定治疗依据。除了经典补体途径, 旁路途径也参与 SLE 和 LN 的发病。旁路途径依赖于补体因子 B (complement factor B, CFB)的激活, 该途径激活后可以加重 MRL/lpr 小鼠狼疮肾损伤。Chen 等[30]用 CFB 抑制剂 LNP023 治疗 MRL/lpr 小鼠, 结果显示治疗组的狼疮样体征和肾脏病理损害均减轻, 说明抑制旁路途径的激活可有效改善 LN。

4.3. 中性粒细胞

近年来, 中性粒细胞在 SLE 和 LN 中的作用越来越重要。中性粒细胞是天然的免疫吞噬细胞, 构成机体免疫防御的第一道防线。但是, 中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成过多, 或者低密度粒细胞(low-density granulocytes, LDG)的存在都会引发机体自身免疫反应。NETosis 是中性粒细胞不同于细胞凋亡和细胞坏死的一种新的死亡方式。在此过程中, NETs 被释放。NETs 是活化后的中性粒细胞将解聚的核染色质和相关蛋白等释放至胞外而形成的网状结构, 可以包裹并杀灭入侵的病原体, 形成中性粒细胞继吞噬作用之后的另一种杀菌机制[31]。NETs 是一把双刃剑, 正常情况下可以保护机体免受病原体侵害, 但是当 NETs 形成过多或被脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)降解受损时, 从 NETs 中挤出的大量核物质可作为核抗原的主要来源, 驱动 SLE 和 LN 等自身免疫性疾病的发生[31]。Bruschi 等人[32]对 216 名 SLE 患者和 105 名 LN 患者的血清 NETs 水平以及 DNase 的活性进行检测。结果表明, SLE 和 LN 患者血清中的 NETs 水平显著升高且与抗 dsDNA 抗体、补体 C3、C4 以及蛋白尿水平相关。另外, 具有高水平 NETs 的 SLE (不伴 LN)患者 DNase 活性正常, 而 LN 患者 DNase 活性降低, 这表明低 DNase 活性可能是 LN 的独有特征, LN 患者的 NETs 增多更可能是 DNase 活性降低的缘故。中性粒细胞的另一种致病形式是 LDG, 是一种异常的中性粒细胞亚群, 在 SLE 患者的循环中增加, 与许多疾病表现相关, 例如肾脏损伤[33]。LDG 合成和释放 NETs 的能力增强。最近, 已鉴定出 SLE LDG 的 2 个亚群, 包含未成熟的和中等成熟的中性粒细胞。其中中等成熟的 LDG 具有多种致病特征, 包括 NETs 形成、核酸释放和诱导内皮功能障碍等, 与 SLE 的器官损伤具有显著的关联[34]。另有研究表明, 与其他免疫细胞相比, SLE 患者的中性粒细胞和 LDG 表现出最高的 ISG 活性, 而且在 SLE 患者的 PBMC 和肾脏中都表达的 31 种常见 ISG 在中性粒细胞和 LDG 中也最活跃[35]。这说明, 可以通过尽早靶向 LDG 以防止 IFN 反应的过度激活。

4.4. PD-1/PD-L1

T、B 细胞异常激活一直被认为是 SLE 和 LN 发病的核心环节。过度激活的 B 细胞是产生大量致病性自身抗体的元凶, 而这一过程离不开 T 细胞的帮助。活化 T 细胞上表达的 CD40 配体(CD40 Ligand, CD40L)可以与 B 细胞表面的 CD40 结合, 成为 B 细胞活化的第二信号, 促使 B 细胞进一步活化。活化后的 T 细胞还分泌大量细胞因子, 诱导 B 细胞增殖分化为浆细胞, 产生自身抗体, 参与自身免疫反应。

T、B 细胞过度激活与诱导型共刺激信号的增强密不可分。而 T 细胞上的负性共刺激信号则是避免 T、B 细胞过度活化的关键, 例如, 程序性死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD-1)。PD-1 主要表达于活化 T 细胞表面。研究表明, PD-1 和其配体 PD-L1 结合后, 可以通过靶向抑制 PI3K/Akt 和 Ras/MEK/ERK 信号通路以及调节代谢重编程来影响 T 细胞的分化 and 功能[36], 进而间接抑制 B 细胞的分化和自身抗体的

产生,避免 T、B 细胞过度激活,有效维持外周免疫耐受并促进炎症消退,在 LN 的发病中起到抑制性作用。近年来,在肿瘤的免疫治疗中,阻断 PD-1/PD-L1 通路引起的免疫相关不良事件也提示该通路确实在维持机体免疫耐受,避免 SLE 和 LN 等自身免疫性疾病发生方面起着不可或缺的作用。另有研究表明 PD-1+细胞浸润会促进自身免疫性疾病的发展,而消除 PD-1+细胞或可为自身免疫性疾病的治疗提供新思路。最近 Zhai 等[37]利用动物模型设计并产生了第一个专门清除 PD-1+细胞的耗竭抗体,旨在将来为癌症或者自身免疫性疾病提供一种潜在的治疗手段。

除了表达于细胞膜表面的 PD-1 和 PD-L1,循环中的可溶性 PD-1 (soluble PD-1, sPD-1)和可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1, sPD-L1)也受到了越来越多地关注。据报道, sPD-L1 可由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)从细胞表面切割下来,并且还保留着 PD-L1 原有的抑制功能[38]。但 sPD-1 可能相反。有文献报道, SLE 患者血清中 sPD-1 水平显著升高,且与疾病的严重程度成正相关,也可能预示着不良的预后[39] [40]。其机制可能是细胞膜表面的 PD-L1 优先与循环中的 sPD-1 结合并被封闭,导致与 T 细胞上 PD-1 结合的 PD-L1 减少, PD-1/PD-L1 通路的抑制功能被削弱,甚至阻断。这表明 sPD-1 在 SLE 中可能起着促进免疫及炎症反应的作用,类似于 PD-1 或 PD-L1 的拮抗剂。但 sPD-1 在 LN 中的研究非常有限,其中涉及的可能机制有待进一步发掘。

5. 总结和展望

LN 至今仍无法完全治愈,这是亟待攻克的难题。SLE 是典型的自身免疫性疾病, LN 是 SLE 严重的脏器损害,它们的发病与多种致病因素相关,包括遗传易感性、环境暴露、TLRs 的触发、I 型 IFN 等细胞因子的产生、T、B 细胞异常激活以及 NETs 的形成增加等。这些致病因素可以诱导核酸抗原暴露以及自身抗体产生,导致肾脏内抗原抗体复合物形成增加,通过激活多条补体途径,造成肾小球不同程度的损害,最终呈现出不同的病理表现。另外,阻断表达于 T 细胞上的 PD-1 和其配体 PD-L1 的结合,也可以促使机体免疫反应过度增强,促进 SLE 和 LN 的发生。而 sPD-1 可能也参与 SLE 和 LN 的发生过程。针对以上任一环节的靶向拮抗都可能起到预防或者治疗 SLE 和 LN 的效果。期待未来更多的研究给我们提供更多的 LN 防治思路。

参考文献

- [1] Anders, H.J., Saxena, R., Zhao, M.H., *et al.* (2020) Lupus Nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- [2] Leatherwood, C., Speyer, C.B., Feldman, C.H., *et al.* (2019) Clinical Characteristics and Renal Prognosis Associated with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA) and Vascular Injury in Lupus Nephritis Biopsies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **49**, 396-404. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.002>
- [3] Rao, D.A., Arazi, A., Wofsy, D. and Diamond, B. (2020) Design and Application of Single-Cell RNA Sequencing to Study Kidney Immune Cells in Lupus Nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 238-250. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0232-6>
- [4] Yin, X., Kim, K., Suetsugu, H., *et al.* (2021) Meta-Analysis of 208370 East Asians Identifies 113 Susceptibility Loci for Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 632-640. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219209>
- [5] Blazer, A., Dey, I.D., Nwaukoni, J., *et al.* (2021) Apolipoprotein L1 Risk Genotypes in Ghanaian Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study. *Lupus Science & Medicine*, **8**, e000460. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000460>
- [6] Vajgel, G., Lima, S.C., Santana, D.J.S., *et al.* (2020) Effect of a Single Apolipoprotein L1 Gene Nephropathy Variant on the Risk of Advanced Lupus Nephritis in Brazilians. *The Journal of Rheumatology*, **47**, 1209-1217. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190684>
- [7] Liu, W., Li, M., Wang, Z. and Wang, J.B. (2020) IFN- γ Mediates the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7176515. <https://doi.org/10.1155/2020/7176515>

- [8] Yang, H. and Li, H. (2019) CD36 Identified by Weighted Gene Co-Expression Network Analysis as a Hub Candidate Gene in Lupus Nephritis. *PeerJ*, **7**, e7722. <https://doi.org/10.7717/peerj.7722>
- [9] Lv, F., He, Y., Xu, H., *et al.* (2022) CD36 Aggravates Podocyte Injury by Activating NLRP3 Inflammasome and Inhibiting Autophagy in Lupus Nephritis. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 729. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05179-9>
- [10] Raupov, R.K., Suspitsin, E.N., Imelbaev, A.I. and Kostik, M.M. (2022) Simultaneous Onset of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus in Twin Brothers: Case Report. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 929358. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.929358>
- [11] Wolf, S.J., Estadt, S.N., Theros, J., *et al.* (2019) Ultraviolet Light Induces Increased T Cell Activation in Lupus-Prone Mice Via Type I IFN-Dependent Inhibition of T Regulatory Cells. *Journal of Autoimmunity*, **103**, Article 102291. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.06.002>
- [12] Skopelja-Gardner, S., Tai, J., Sun, X., *et al.* (2021) Acute Skin Exposure to Ultraviolet Light Triggers Neutrophil-Mediated Kidney Inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2019097118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019097118>
- [13] Conte, C., Antonelli, G., Melica, M.E., *et al.* (2023) Role of Sex Hormones in Prevalent Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8244. <https://doi.org/10.3390/ijms24098244>
- [14] Hill, B.G., Hodge, B. and Misischia, R. (2020) Lupus Nephritis in a Transgender Woman on Cross-Sex Hormone Therapy: A Case for the Role of Oestrogen in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **29**, 1807-1810. <https://doi.org/10.1177/0961203320946372>
- [15] Edwards, M.R., Dai, R., Heid, B., *et al.* (2020) Low-Dose 17 α -Ethinyl Estradiol (EE) Exposure Exacerbates Lupus Renal Disease and Modulates Immune Responses to TLR7/9 Agonists in Genetically Autoimmune-Prone Mice. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5210. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62124-6>
- [16] Arnaud, L., Mertz, P., Gavand, P.E., *et al.* (2019) Drug-Induced Systemic Lupus: Revisiting the Ever-Changing Spectrum of the Disease Using the WHO Pharmacovigilance Database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 504-508. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598>
- [17] Illescas-Montes, R., Corona-Castro, C.C., Melguizo-Rodríguez, L., *et al.* (2019) Infectious Processes and Systemic Lupus Erythematosus. *Immunology*, **158**, 153-160. <https://doi.org/10.1111/imm.13103>
- [18] Singh, D., Oudit, O., Hajtovic, S., *et al.* (2021) Antibodies to an Epstein Barr Virus Protein That Cross-React with dsDNA Have Pathogenic Potential. *Molecular Immunology*, **132**, 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.01.013>
- [19] Mok, C.C., Chu, C.S. and Tse, S.M. (2023) De Novo Lupus Nephritis after SARS-CoV-2 Infection. *Lupus*, **32**, 893-899. <https://doi.org/10.1177/09612033231175280>
- [20] Soni, C., Perez, O.A., Voss, W.N., *et al.* (2020) Plasmacytoid Dendritic Cells and Type I Interferon Promote Extrafollicular B Cell Responses to Extracellular Self-DNA. *Immunity*, **52**, 1022-1038.E7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.015>
- [21] Wolf, S.J., Theros, J., Reed, T.J., *et al.* (2018) TLR7-Mediated Lupus Nephritis Is Independent of Type I IFN Signaling. *Journal of Immunology*, **201**, 393-405. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701588>
- [22] Masum, M.A., Ichii, O., Yha, E.L., *et al.* (2019) Induced Expression of Toll-Like Receptor 9 in Peritubular Capillary Endothelium Correlates with the Progression of Tubulointerstitial Lesions in Autoimmune Disease-Prone Mice. *Lupus*, **28**, 324-333. <https://doi.org/10.1177/0961203319828518>
- [23] Yavuz, S., Bianchi, M., Kozyrev, S., *et al.* (2021) Toll-Like Receptors Revisited; A Possible Role for TLR1 in Lupus Nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 404-406. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218373>
- [24] Alduraibi, F., Fatima, H., Hamilton, J.A., *et al.* (2022) Lupus Nephritis Correlates with B Cell Interferon- β , Anti-Smith, and Anti-DNA: A Retrospective Study. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02766-1>
- [25] Aschman, T., Schaffer, S., Biniaris Georgallis, S.I., *et al.* (2021) Interferon Lambda Regulates Cellular and Humoral Immunity in Pristane-Induced Lupus. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11747. <https://doi.org/10.3390/ijms222111747>
- [26] Goel, R.R., Wang, X., O'neil, L.J., *et al.* (2020) Interferon Lambda Promotes Immune Dysregulation and Tissue Inflammation in TLR7-Induced Lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 5409-5419. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916897117>
- [27] Birmingham, D.J. and Hebert, L.A. (2015) The Complement System in Lupus Nephritis. *Seminars in Nephrology*, **35**, 444-454. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.006>
- [28] Radanova, M., Vasilev, V., Mihaylova, G., *et al.* (2022) Autoantibodies against Complement Classical Pathway Components C1q, C1r, C1s and C1-Inh in Patients with Lupus Nephritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**,

- Article 9281. <https://doi.org/10.3390/ijms23169281>
- [29] Rossi, G.M., Maggiore, U., Peyronel, F., *et al.* (2022) Persistent Isolated C3 Hypocomplementemia as a Strong Predictor of End-Stage Kidney Disease in Lupus Nephritis. *Kidney International Reports*, **7**, 2647-2656. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.09.012>
- [30] Chen, K., Deng, Y., Shang, S., *et al.* (2022) Complement Factor B Inhibitor LNP023 Improves Lupus Nephritis in MRL/lpr Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, Article ID: 113433. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113433>
- [31] Thiam, H.R., Wong, S.L., Wagner, D.D., *et al.* (2020) Cellular Mechanisms of NETosis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **36**, 191-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>
- [32] Bruschi, M., Bonanni, A., Petretto, A., *et al.* (2020) Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *The Journal of Rheumatology*, **47**, 377-386. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181232>
- [33] Wigerblad, G. and Kaplan, M.J. (2023) Neutrophil Extracellular Traps in Systemic Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 274-288. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00787-0>
- [34] Mistry, P., Nakabo, S., O'neil, L., *et al.* (2019) Transcriptomic, Epigenetic, and Functional Analyses Implicate Neutrophil Diversity in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 25222-25228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908576116>
- [35] Deng, Y., Zheng, Y., Li, D., *et al.* (2021) Expression Characteristics of Interferon-Stimulated Genes and Possible Regulatory Mechanisms in Lupus Patients Using Transcriptomics Analyses. *EBioMedicine*, **70**, Article ID: 103477. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103477>
- [36] Boussiotis, V.A. (2016) Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514296>
- [37] Zhai, Y., Dong, S., Li, H., *et al.* (2022) Antibody-Mediated Depletion of Programmed Death 1-Positive (PD-1⁺) Cells. *Journal of Controlled Release*, **349**, 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.07.010>
- [38] Patsoukis, N., Wang, Q., Strauss, L. and Boussiotis, V.A. (2020) Revisiting the PD-1 Pathway. *Science Advances*, **6**, eabd2712. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2712>
- [39] Du, Y., Nie, L., Xu, L., *et al.* (2020) Serum Levels of Soluble Programmed Death-1 (sPD-1) and Soluble Programmed Death Ligand 1 (sPD-L1) in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Activity and Severity. *Scandinavian Journal of Immunology*, **92**, e12884. <https://doi.org/10.1111/sji.12884>
- [40] Hirahara, S., Katsumata, Y., Kawasumi, H., *et al.* (2020) Serum Levels of Soluble Programmed Cell Death Protein 1 and Soluble Programmed Cell Death Protein Ligand 2 Are Increased in Systemic Lupus Erythematosus and Associated with the Disease Activity. *Lupus*, **29**, 686-696. <https://doi.org/10.1177/0961203320916517>